Journal of Surgery
[Jurnalul de Chirurgie]
Original Article Open Access

Clinical study to assess the degree of dry eye and ocular surface disease in patients with glaucoma and diabetes.

Nicoleta Anton[1,2], Alina Cantemir[3], Filip Târcoveanu[1], Camelia Margareta Bogdănici[1,2], Dorin Chiseliță[1,3]
[1]University of Medicine and Pharmacy "Gr. T. Popa" , Surgery Department, Iasi, Romania
[2]Ophthalmology Clinic "St. Spiridon" Iasi, Romania
[3]Ophthalmology Clinic" Oftaprof" Iasi

Abstract

Purpose of the study: Assessment of the degree of dry eye and of the side effects of the anti-glaucoma drops in patients with glaucoma and diabetes. **Material and method**: This is a prospective, randomized, single-group study of 67 patients with diabetes mellitus and open-angle primitive glaucoma (study group) and 75 patients with diabetes (control group). For every patient in the study both at enrollment and at the end, the Schirmer I test (without anesthetic), BKT (break-up time) and fluorescein staining were performed. BKT was measured after fluorescein instillation, with the patient being asked to refrain from blinking and was recorded as the time until a break in the fluorescein film on the surface of the cornea occurred and is measured twice, one minute after instillation, calculating an average (the maximum value is 10 seconds). The Schirmer test was performed without topical anesthesia (Schirmer I), the bands were placed in the lower fornix for 5 minutes, with the patient having his eyes closed during the entire test period, the result was read after 5 minutes (pathological if <10 mm). At the end of the follow-up period, the patient completed an OSDI (ocular surface disease index) questionnaire, used to capture various aspects of ocular surface disease (Annex 1). The onset of symptoms, the number and type of anti-glaucoma drugs used, the age of the patient, the duration of diabetes and the duration of glaucoma were noted. **Results:** Tear secretion ranged from 3 mm to 25 mm. One patient had a severe value (3 mm) and 35 patients had low values (5-10 mm). In the study group the BKT value decreased significantly towards the end of the study (9.33 vs 8.57, p = 0.028). The OSDI index showed a severe degree of impairment in 6% of cases and moderate in 16.4% of cases. There were low values of the Schirmer test at the end of the study in patients treated with 3 drugs. OSDI (ocular surface disease index) and BKT did not show statistically significant differences at the end of the study when the number of anti-glaucoma drops was factored in. **Conclusions:** There is a significant degree of ocular surface disease in patients with glaucoma and diabetes as compared to those with only diabetes, tear secretion and BKT are significantly lower at the end of the study. The presence of anti-glaucoma drops is associated with significant decrease in the tear secretion.

Keywords: glaucom, diabet, BKT, test Shirmer, chestionar OSDI (ocular surface disease index)

Introducere

Afectarea suprafeţei oculare în diabet şi în alte afecţiuni, la fel ca şi celelalte modificări ale structurii oculare, au fost atent studiate în ultimele două decade. Studiile clinice relatează că manifestarile diabetului sunt asociate cu disfuncţii ale glandelor lacrimale şi a suprafeţei oculare [1]. Mulţi pacienţi prezintă semne clinice ale sindromului de ochi uscat: senzaţie de corp strain, congestie şi incetoşarea vederii; având cauze variate cum ar fi neuropatia, disfuncţia metabolică ori secreţie lacrimală anormală [2]. Există studii importante care sugerează că medicaţia antiglaucomatoasă poate contribui la apariţia bolii suprafeţei oculare şi dezvoltarea sindromului de ochi uscat; aceste medicamente contribuind de obicei prin prezenţa conservanţilor, în mod special al clorurii de benzalconiu, cel mai frecvent utilizat în preparatele antiglaucomatoase, atunci cand au şi o perioadă lungă de utilizare [3].

Coresponding autor: Nicoleta Anton anton.nicoleta1@umfiasi.ro; F. Târcoveanu piflif@yahoo.com
Received October 29, 2019; **Accepted** November 28, 2019; **Published** Mars 25, 2020
Citation: Anton Nicoleta, Cantemir Alina, Târcoveanu F., Bogdănici Camelia Margareta, . Chiseliță D. Clinical study to assess the degree of dry eye and ocular surface disease in patients with glaucoma and diabetes. Journal of Surgery [Jurnalul de chirurgie]. 2020; 16(1): 36 – 42 [Article in Romanian]
Copyright: © 2020 Anton Nicoleta, et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

În literatură, prevalenţa sindromului de ochi uscat, denumit şi keratoconjunctivita sicca este variabilă, însă majoritatea acestora susţin că la cei cu glaucom prevalenţa este crescută faţă de populaţia generală [4]. Astfel se constat[că prezenţa diabetului cât şi tratamentul îndelungat topic cu medicaţia antiglaucomatoasă contribuie la afectarea suprafeţei oculare şi dezvoltarea bolii suprafeţei oculare. În lucrarea de faţă s-a urmărit gradul de afectare oculară şi efectul medicaţiei antiglaucomatoase asupra suprafetei oculare la pacienţii cu glaucom şi diabet.

Material si metoda.

Este un studiu prospectiv, comparativ, ce s-a desfăşurat în clinica I Oftalmologie a Spitalului „Sf.Spiridon" Iaşi, în perioada 2012-2015. A fost selectat un lot format dintr- un total de 142 de pacienti, din care 67 pacienţi cu diabet zaharat şi glaucom primitiv cu unghi deschis (lotul de studiu) şi 75 pacienţi cu diabet zaharat (lotul de control). Evaluarea a urmărit protocolul de investigare şi s-a concretizat în completarea fişei de evaluare personală, după evaluarea oftalmologică completă, utilizând metodele de evaluare descrise în protocol. La fiecare pacient din studiu atât la înrolare cât şi la final, s-a efectuat testul Schirmer I (fără anestezic), BKT (break-up time) şi coloraţia la fluoresceină. BKT a fost înregistrat după instilarea de fluoresceină, ca intervalul dintre clipiri când apare un spot pe suprafaţa corneei şi se măsoară de două ori în succesiune la un minut de la instilare calculându-se o medie (valoarea maximă este de 10 secunde). Testul Schirmer a fost efectuat fără anestezie (Schirmer I), benzile au fost plasate în fornixul inferior pentru 5 minute, pacientul având ochiul închis pe toată perioada testului, citirea rezultatului realizându-se după 5 minute (patologic <10mm). La finalul perioadei de urmărire pacientul a completat un chestionar OSDI (ocular surface disease index), chestionar utilizat pentru a surprinde variate aspecte legate de boala suprafeţei oculare (Anexa 1). Acesta având trei subscale: discomfortul ocular (5 întrebări), simptomele oculare din timpul activităţii zilnice (4 întrebări) şi factori de mediu (3 întrebări). S-au notat momentul apariţiei simptomatologiei, numărul şi tipul de medicamente antiglaucomatoase utilizate, vârsta pacienţilor, vechimea diabetului şi vechimea glaucomului.

Rezultate.

Gradul de afectare oculară. La debutul studiului, testarea secreţiei lacrimale a variat de la 3 la 25 mm, un pacient (0,7%) înregistrând o valoare severă (3 mm), iar 35 pacienţi (24,6%) înregistrând valori uşoare ale secreţiei lacrimale (5-10 mm). Iniţial, valoarea medie al testării Schirmer a fost semnificativ mai crescută la pacienţii cu glaucom primitiv cu unghi deschis şi diabet zaharat care scade semnificativ până la finalul studiului în acest grup (11,61 vs 10,67 mm; p=0,045). La grupul de control valorile medii nu au înregistrat diferenţe semnificative pe parcursul studiului (p=0,719)(figura1).

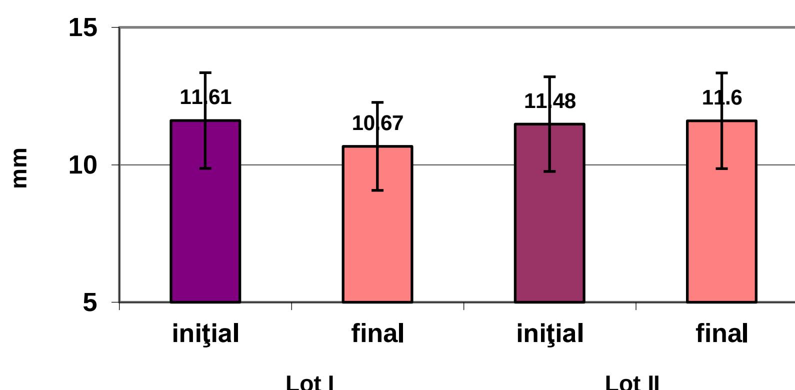


Fig.1 Valori medii ale testului Schirmer pe loturi de studiu

Timpul de rupere a filmului lacrimal a variat de la 3 la 21 secunde, instabilitatea filmului lacrimal fiind evidenţiată la 37,3% dintre pacienţi. La pacienţii cu glaucom primitiv cu unghi deschis şi diabet zaharat s-a evidenţiat o valoare medie semnificativ mai crescută care scade semnificativ până la finalul studiului în acest grup de studiu (9,33 vs 8,57 mm; p=0,028). La grupul de control valorile medii nu au înregistrat diferenţe semnificative pe parcursul studiului (p=0,570) (fig.2)

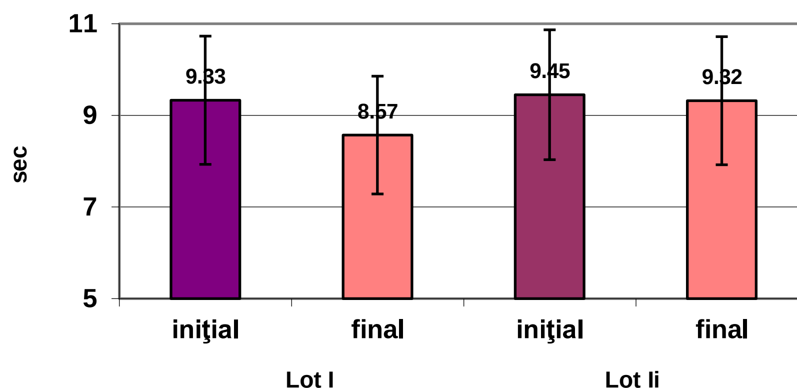


Fig.2. Valori medii ale timpului de rupere a filmului lacrimal

pe loturi de studiu

Indicele de afectare suprafaţă oculară (OSDI) a variat de la 8,33 la 39,58, 6% evidenţiind un grad de afectare severă şi 16,4% moderată (fig. 3). Corelaţia indicelui de afectare suprafaţă oculară cu mean deviation, la finalul studiului, relevă o aparentă independenţă între aceşti parametri (r= -0,039; p=0,755).

Efectul medicaţiei antiglaucomatoase. Numărul de medicamente antiglaucomatoase la debutul studiului a variat de la 1 la 3 per pacient, remarcându-se o asociere de 2 sau 3 medicamente la peste 40% dintre pacienţii cu glaucom primitiv şi diabet zaharat, în timp ce la finalul studiului ponderea se reduce uşor până la 38,9% (p=0,995).

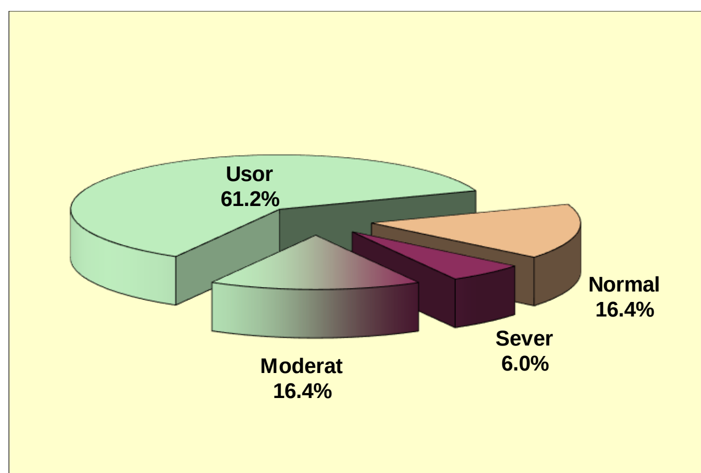


Fig.3. Structura lotului I în funcţie de indexul de

afectare suprafaţă oculară

Indicele mediu de afectare suprafaţă oculară, la finalul studiului nu a înregistrat diferenţe semnificative în funcţie de medicaţia antiglaucomatoasă (p=0,997). (fig.4)

Testarea secreţiei lacrimale, la finalul studiului a evidenţiat valori medii semnificativ mai reduse ale nivelului Schirmer în funcţie de tratamentul antiglaucomatos cu 3 medicamente (p=0,037). La finalul studiului, timpul de rupere a filmului lacrimal, nu a înregistrat diferenţe semnificative statistic în funcţie de numărul de medicamente antiglaucomatoase (p=0,773).(fig.5)

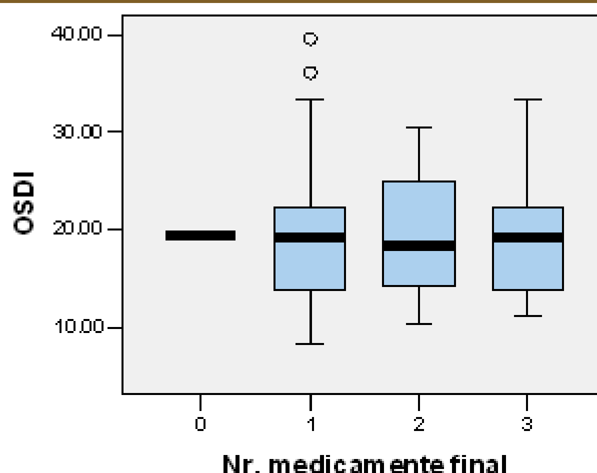


Fig.4 Valori medii ale OSDI în funcţie de numărul de medicamente antiglaucomatoase la finalul

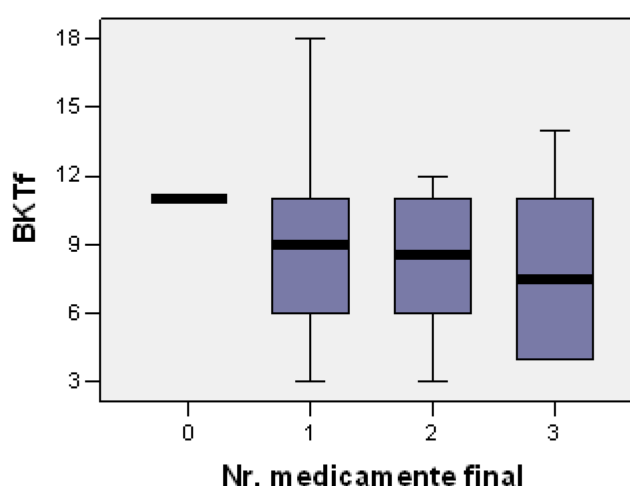


Fig.5 Valori medii ale timpului de rupere a filmului lacrimal în funcţie de

numărul de medicamente antiglaucomatoase la finalul studiului

Discutii.

Studiul cu privire la afectarea suprafeţei oculare în diabet şi glaucom a fost urmărit în ultimele două decade, fiind frecvent întâlnită în practica clinică pe de o parte datorate unor disfuncţii ale glandei lacrimale, pe de altă parte datorită efectului dat de tratamentul topic medicamentos din glaucom (prezenţa conservanţilor de tip BAK, clorura de benzalconiu). Cele mai frecvente manifestări clinice sunt reprezentate de: reducerea secreţiei lacrimale, instabilitatea filmului lacrimal, grade diferite de metaplazie scoamoasă conjunctivală, reducerea numărului celulelor caliciforme şi potenţială afectare vizuală datorită dezvoltării cicatricelor corneene. Administrarea conservanţilor pe suprafaţa oculară poate determina o toleranţă diferită a pacienţilor, determinând scăderea complianţei şi reducerea aderenţei faţă de produs ce poate eventual conduce la progresia bolii[5,6].

În studiul nostru testarea secreţiei lacrimale a variat de la 3mm la 25mm, un caz având afectare severă (3mm) şi 35 de pacienţi având afectare uşoară. Există o diferenţă statistic semnificativă între valoarea secreţiei lacrimale la începutul studiului în lotul cu glaucom şi diabet faţă de finalul studiului unde a fost semnifivartiv scăzută ($P<0.05$), dar fără diferenţe faţă de lotul de control. Instabilitatea filmului lacrimal a fost evidenţiată la 37,3% din pacienţi, valorile BKT sunt crescute iniţial ca ulterior să scadă semnificativ spre sfârşitul studiului ($P=0,028$). OSDI indică o afectare severă a suprafeţei oculare în 6% din cazuri şi moderată în 16,4% din cazuri. Practic conform rezultatelor noastre există o afectare semnificativă a secreţiei lacrimale şi a timpului de rupere a filmului lacrimal la sfârşitul studiului la pacienţii cu diabet şi glaucom vs cei doar cu diabet zaharat. Aceste rezultate sunt explicate de asocierea a 2-3 medicamente antiglaucomatoase la peste 40% din pacienţi, medicamente care administrate cronic, prin conservanţii lor afectează suprafaţa oculară, reduc densitatea celulelor epiteliale şi caliciforme, alterând stratul lipidic, în final determinând afectarea filmului lacrimal. Modificări similare se întîlnesc şi la pacienţii cu diabet zaharat, corelaţia dintre durata diabetului ori retinopatia diabetică şi complicaţiile date de acesta la nivelul suprafeţei oculare fiind controversate. Unele studii recente din literatură, sugerează că BKT şi Schirmer sunt reduse, iar alte studii nu găsesc nici o modificare semnificativă între cele două teste,

numărul de medicamente antiglaucomatoase nu se asociază cu un scor OSDI crescut şi cu un discomfort ocular şi vizual [6,7]. OSDI nu a înregistrat la finalul studiului diferenţe statistic semnificative în funcţie de medicaţia antiglaucomatoasă, la fel şi BKT. Însă în cazul testului Schirmer s-au identificat diferenţe statistic semnificative la sfârşitul studiului la cei cu terapie antiglaucomatoasă cu trei medicamente. Aceste rezultate sunt similare cu cele din studiul recent al lui Mathews şi colaboratorii ce evaluează afectarea oculară la pacienţii cu diabet, care susţin că testele pentru secreţia lacrimală sunt metode mai bune pentru diagnosticul bolii suprafeţei oculare la populaţia cu glaucom spre deosebire de OSDI [7]. Un alt studiu realizat de Gaspare Monaco si colaboratorii, pe un lot de 20 de pacienti, ce au primit medicaţie antiglaucomatoasă, pacienţii prezintă simptome uşoare sau severe de uscăciune oculară şi leziuni ale suprafeţei oculare, dar nesemnificative statistic datorită numărului mic înrolat în studiu [8]. Alt studiu realizat de Adriano Guarnieri şi colaboratorii pe 132 de pacienţi ce utilizează medicaţie antiglaucomatoasă de cel puţin un an, a urmărit stabilitatea filmului lacrimal prin determinarea BKT-time şi a testului Schirmer comparativ cu pacienţii sănătoşi, constatând o modificare importantă a acestor parametri la cei cu medicaţie antigaucomatoasă vs control (afectare uşoara spre severă)[9]. Cvenkel şi colaboratorii săi nu găseşte diferenţe statistice şi clinice semnificative în studiul său în ceea ce priveşte simptomele măsurate prin OSDI între grupul cu medicaţie şi cel de control [6]. În toate aceste studii au fost excluse alte afecţiuni care ar putea determina o afectare a suprafeţei oculare suplimenatar (diabet etc.)[10]. Din cunoştinţele noastre nu există studii care să compare modificările la nivelul suprafeţei oculare la pacienţii care au diabet zaharat şi asociază şi glaucom, ce necesită medicaţie antiglaucomatoasă ce prezintă în compoziţia lor conservanţi de tipul clorurii de benzalconiu.

Limite. Absenţa unui scor comparativ OSDI la lotul de control. Altă limită ar fi absenţa informaţiilor cu privire la durata terapiei din glaucom vs vechime glaucom şi diabet. Loturi mici de pacienţi ce nu permit ca unele rezultatele să fie extrapolate la populaţia generală.

Concluzii.

Rezultatele studiului nostru susţin că există un grad de afectare oculară semnificativă la cei cu diabet şi glaucom, faţă de cei cu diabet, secreţia lacrimală şi BKT fiind semnificativ scăzute la finalul studiului.

Creşterea numărului de medicamente antiglaucomatoase administrate zilnic se asociază cu scăderea secreţiei lacrimale dar nu şi cu reducerea timpului de rupere a filmului lacrimal.

Testul Schirmer I, BKT şi chestionarul OSDI reprezintă metode bune de diagnostic al bolii suprafeţei oculare ce apare la pacienţii cu diabet şi glaucom.

Conflict de interese

Autorii declară că nu se află în conflict de interese financiare sau non financiare pentru datele şi informaţiile prezentate în articol

References.

1.Alves MC, Carvalheira JB, Modulo CM, Rocha EM. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. Archives Brasilian Ophthalmology 2008; 71 (6 supli): 96-103.

2.Goebbels M. Tear secretion and tear film function in insulin dependent diabetics. Br J Ophthalmol 2000; 84(1):19-21.

3.Schmier JK, Covert DW. Characteristics of respondents with glaucoma and dry eye in a national panel survey. Clinical Ophthalmology. 2009; 3: 645-650.

4.Ali FS, Akpek EK. Glaucoma and dry eye. Ophthalmology 2009; 116 (6): 1232.

5. Alves MC, Carvalheira JB, Modulo CM, Rocha EM. Tear film and ocular surface changes in diabetes mellitus. Archives Brasilian Ophthalmology 2008; 71 (6 supli): 96-103.

6. Cvenkel B, Stumf S, Kirbis IS, Flezar MS. Symptoms and signs of ocular surface disease related to topical medication in patients with glaucoma. Clinical Ophthalmology 2015; 9: 625-631.

7. Mathews PM, Ramullu PY, Friedmann DS,Utine CA, Akpek EK. Evaluation of Ocular Surface Disease in Patients with Glaucoma. American Academy Of Ophthalmology 2013; 120: 2241-2248.

8. Gaspare Monaco,Viviana Cacioppo,Dario Consonni, Pasquale Troiano. Effects of osmoprotection on symptoms, ocular surface damage, and tear film modifications caused by glaucoma therapy. EJO-D-10-00248 2_MONACO.indt 244. 2010 Wichtig Editore - ISSN 1120-6721

9. Adriano Guarnieri1 , Elena Carnero, Anne-Marie Bleau, Nicolás López de Aguileta Castaño, Marcos Llorente Ortega and Javier Moreno-Montañés. Ocular surface analysis and automatic noninvasive assessment of tear film breakup location, extension and progression in patients with glaucoma.Guarnieri et al. BMC Ophthalmology (2020) 20:12 . https://doi.org/10.1186/s12886-019-1279-7

10. Manu Saini, Murugesan Vanathi, Tanuj Dada, Tushar Agarwal, Rebika Dhiman, Sudarshan Khokhar. Ocular surface evaluation in eyes with chronic glaucoma on long term topical antiglaucoma therapy. Int J Ophthalmol, Vol. 10, No. 6, Jun.18, 2017 www.ijo.cn

ANEXA 1

INDEX BOALĂ SUPRAFAŢĂ OCULARĂ (OSDI). (ADAPTAT DUPĂ OSDI ALLERGAN COMPANY)

Pacientul este rugat să răspundă la următoarele 12 întrebări, se încercuieşte numărul din pătratul care reprezintă cât mai adecvat răspunsul la fiecare întrebare.

În ultima săptămână, cât de des aţi suferit simptomele?	frecvent	deseori	uneori	câteodată	niciodată
1.Ochi sensibili la lumină	4	3	2	1	0
2.Senzaţia de corp străin	4	3	2	1	0
3.Arsuri oculare	4	3	2	1	0
4.Vedere înceţoşată	4	3	2	1	0
5.Vedere neclară	4	3	2	1	0

Scor subtotal pentru răspunsurile 1-5 = A

În ultima săptămână, cît de des aţi avut probleme în desfăşurarea unor activităţi?	frecvent	deseori	uneori	câteodată	niciodată	N/A
6.citit	4	3	2	1	0	N/A
7.şofat noaptea	4	3	2	1	0	N/A
8. lucrat la calculator	4	3	2	1	0	N/A
9.privit la televizor	4	3	2	1	0	N/A

Scor subtotal pentru răspunsurile 6-9= B

În ultima săptămână, cît de des aţi simţit disconfort ocular în următoarele condiţii?	frecvent	deseori	uneori	câteodată	niciodată	N/A
10. vânt	4	3	2	1	0	N/A
11.locaţii sau zone foarte uscate	4	3	2	1	0	N/A
12.lucrul la calculator	4	3	2	1	0	N/A

Scor subtotal pentru răspunsurile 10-12=C

Se face suma A+B+C=D

Se notează numărul de întrebări la care s-a răspuns.

Evaluare indexului (OSDI).

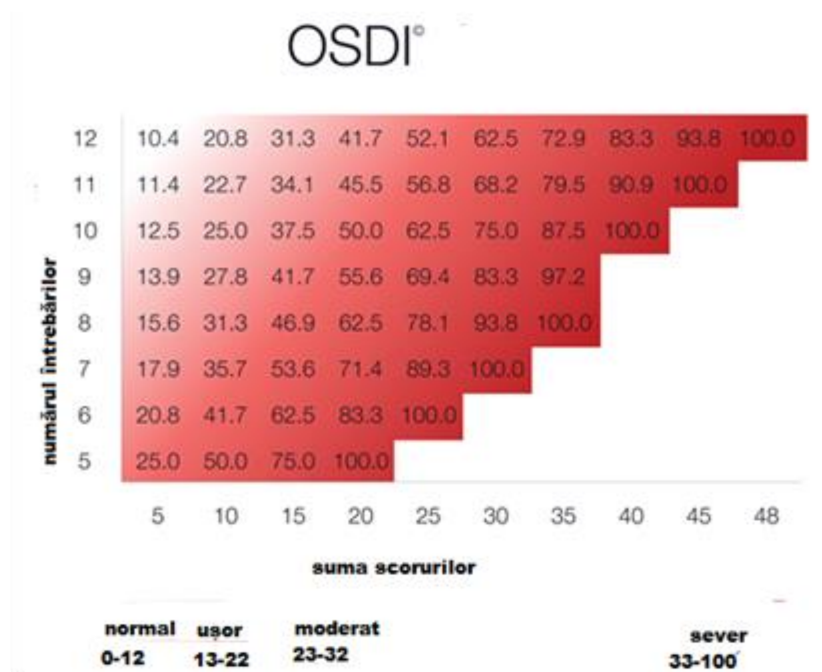
Este evaluat de la o scară de la 1 la 100, un scor mare reprezentând o afectare mai severă. Indexul a demonstrat sensibilitatea şi specificitatea în diferenţierea subiecţilor normali de cei cu sindrom de ochi uscat. OSDI este un instrument de bază pentru măsurarea şi evaluarea sindromului de ochi uscat (normal, uşor, moderat şi sever).

Utilizând valorile obţinute pentru punctele D şi E, se compară valorile obţinute cu graficul de mai jos, observând unde se plasează scorul obţinut de pacient.

Se utilizează formula OSDI:

OSDI= (suma scorurilor) x 25/ număr întrebări la care s-a răspuns

La final se notează numele pacientului, de când acuză simptomele şi alte comentarii.



OSDI©

numărul întrebărilor	5	10	15	20	25	30	35	40	45	48
12	10.4	20.8	31.3	41.7	52.1	62.5	72.9	83.3	93.8	100.0
11	11.4	22.7	34.1	45.5	56.8	68.2	79.5	90.9	100.0	
10	12.5	25.0	37.5	50.0	62.5	75.0	87.5	100.0		
9	13.9	27.8	41.7	55.6	69.4	83.3	97.2			
8	15.6	31.3	46.9	62.5	78.1	93.8	100.0			
7	17.9	35.7	53.6	71.4	89.3	100.0				
6	20.8	41.7	62.5	83.3	100.0					
5	25.0	50.0	75.0	100.0						

suma scorurilor